

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年2月15日 (15.02.2001)

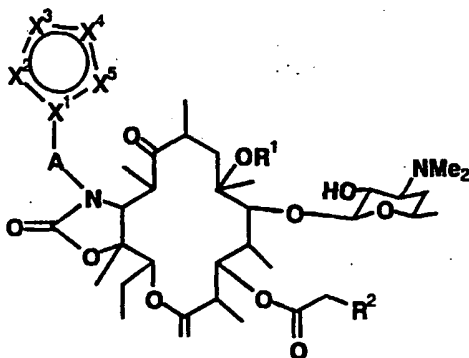
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/10878 A1

- (51) 国際特許分類: C07H 17/00, (ASAKA, Toshifumi) [JP/JP], 櫻村政人 (KASHIMURA, Masato) [JP/JP], 真中 晃 (MANAKA, Akira) [JP/JP], 谷川 哲也 (TANIKAWA, Tetsuya) [JP/JP], 杉本 智洋 (SUGIMOTO, Tomohiro) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/05144
- (22) 国際出願日: 2000年7月31日 (31.07.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: (81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, JP, KR, US.  
特願平11/223554 1999年8月6日 (06.08.1999) JP (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP). 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 朝賀 俊文
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ERYTHROMYCIN A DERIVATIVES

(54) 発明の名称: エリスロマイシンA誘導体



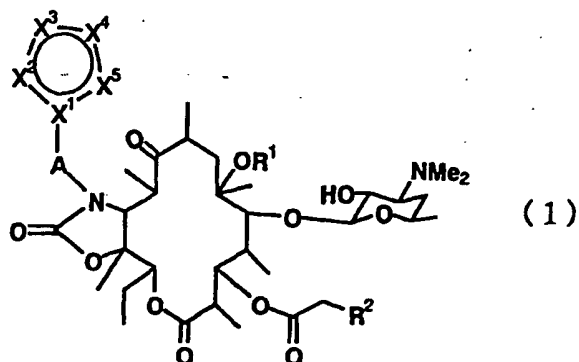
(1)

(57) Abstract: Novel erythromycin derivatives of general formula (1), characterized by an acyl group introduced at the 3-position, a cyclic carbamate structure fused at the 11- and 12-positions, and a five-membered heterocycle on the 11-position substituent, one of the nitrogen atoms of which is bonded to the 11-position nitrogen atom through an alkyl group, and having potent antimicrobial effects on erythromycin-resistant bacteria and *Haemophilus influenzae*.



## (57) 要約:

エリスロマイシンの3位にある種のアシル基を導入し、11,12位はサイクリックカーバメート構造とし、更に11位置換基上の複素環が5員環の複素環であって、しかもその複素環内の窒素原子と11位窒素原子とがアルキル基で結合した形をとる、エリスロマイシン耐性菌並びにインフルエンザ菌に対し強い抗菌力を有する式(1)



で表される新規エリスロマイシン誘導体である。

## 明細書

## エリスロマイシンA誘導体

## 技術分野

本発明は、抗生物質新規エリスロマイシンA誘導体に関する。更に詳しくは、従来のエリスロマイシン感受性菌のみならず、エリスロマイシン耐性菌（例えば、耐性肺炎球菌及び連鎖球菌）に対しても抗菌力を有する新たなエリスロマイシンA誘導体に関する。

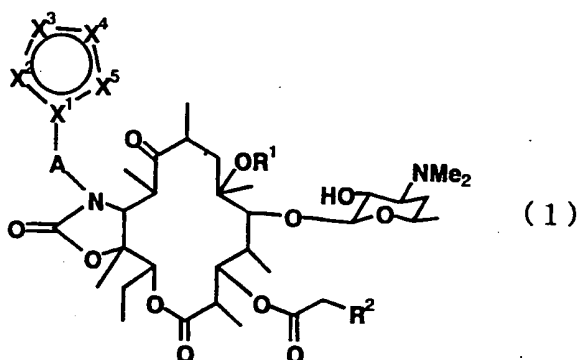
## 背景技術

エリスロマイシンは、グラム陽性菌、マイコプラズマなどに起因する感染症の治療薬として幅広く使用されているマクロライド系抗生物質である。しかし、エリスロマイシンは、酸に対し不安定であるため胃酸で分解され易く、体内動態が一定しないという欠点があった。この酸に対する不安定性を改善する目的で多くの誘導体が検討されてきた。例えば、6-*O*-メチルエリスロマイシンA誘導体（米国特許第4331803号）は、酸に対する安定性が高まり、経口投与時の生体内抗菌活性がエリスロマイシンに比べ優れていることが報告されている。さらに、酸安定性に加え、抗菌スペクトルの拡大を狙ったエリスロマイシン3位アシル誘導体に関する報告例がある（米国特許5631354号、W09823628号）。

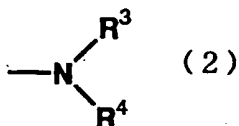
## 発明の開示

本発明者等は、エリスロマイシン誘導体の抗菌力について種々検討した結果、エリスロマイシンの3位にある種のアシル基を導入し、11,12位はサイクリックカーバメート構造とし、更に11位置換基上の複素環が5員環の複素環であって、しかもその複素環内の窒素原子と11位窒素原子とがアルキル基で結合した形をとる新規エリスロマイシン誘導体が、エリスロマイシン耐性菌並びにインフルエンザ菌に対し強い抗菌力を有することを見出し、本発明を完成した。

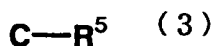
本発明は、式（1）



(式中、Aは炭素原子数2-6のアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素原子数1-3のアルキル基を示し、R<sup>2</sup>はピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、チアゾリル基、イミダゾール-4-イル基又はピロール-2-イル基、式(2)



(式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ水素原子、メチル基、ベンジルオキシカルボニル基又はメタンスルホニル基を示すか、又はR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は一緒になって隣接する窒素原子とともにイミダゾール-1-イル基、テトラゾール-1-イル基、2-ピリドン-1-イル基又は4-ピリドン-1-イル基を示す。)で表される基を示し、X<sup>1</sup>は窒素原子又は炭素原子を示し、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>及びX<sup>5</sup>は、硫黄原子、窒素原子、酸素原子、式(3)



(式中、R<sup>5</sup>は水素原子、水酸基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、ホルミル基、ニトロ基、炭素原子数1-3のアルキル基、炭素原子数3-6のシクロアルキル基、隣接する他のR<sup>3</sup>と一緒に炭素原子数2-5のアルキレン基、炭素原子数1-3のアルコキシカルボニル基、ハロゲン基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、カルバモイル基、アミノエチル基、アセトアミノエチル基、シアノ基又はシアノメチル基を示す。)で表される基を示すか又は式(4)



(式中、R<sup>6</sup>は水素原子又は炭素原子1-3のアルキル基又はジメチルアミノスルホニル基を示す。)で表される基を示す。)で表されるエリスロマイシンA誘導体又はその医学上許容される塩である。

本発明において、炭素原子数2-6のアルキル基とは、直鎖状又は分枝状の炭素原子数2-6のアルキル基であり、例えば、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基を示す。炭素原子数1-3のアルキル基とは、直鎖状又

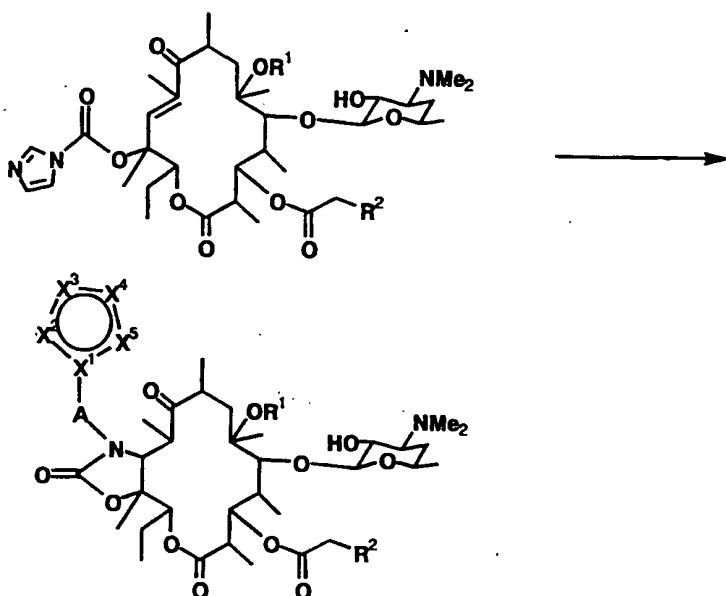
は分枝状の炭素原子数1-3のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基又は*iso*-プロピル基を示す。炭素原子数2-5のアルキレン基とは、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基などを示す。炭素原子数1-3のアルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などを示す。

上記式中、Aは、好ましくは、炭素原子数4のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基であり、R<sup>2</sup>は、好ましくは、ピリジル基、ピラジル基、チアゾリル基であり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>及びX<sup>5</sup>から成る5員環芳香環で表される基は、好ましくは、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基である。

医薬上許容される塩とは、細菌感染症の化学療法および予防において使用される塩を意味する。それらは、たとえば酢酸、プロピオン酸、酪酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、ステアリン酸、コハク酸、エチルコハク酸、ラクチン酸、グルコン酸、グルコヘプトン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アジピン酸、システイン、N-アセチルシステイン、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、ヨウ化水素酸、ニコチン酸、シュウ酸、ピクリン酸、チオシアン酸、ウンデカン酸、アクリル酸ポリマー、カルボキシビニルポリマーなどの酸との塩を挙げることができる。

本発明の化合物は経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、粉剤、トロリー剤、軟膏、懸濁液、坐剤、注射剤などであり、それらは慣用の製剤技術によって製造することができる。その投与量は、成人を治療する場合で1日量100-1000mgであり、これを1日2-3回に分けて投与することができる。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

本発明の化合物は、例えば以下のように製造することができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は前記と同じである。) すなわち国際特許W09823628号等に記載されている、10, 11-アンヒドロ-12- $O$ -イミダゾリルカルボニル誘導体と、 $\omega$ -置換アルキルアミン誘導体を、塩基の存在下または非存在下作用させることにより、11, 12-サイクリックカーバメート体を得る。引き続き2'位の脱保護を行なうことにより、本発明化合物を得ることができる。 $\omega$ -置換アルキルアミン誘導体は、既知の製造法を参考にして合成し、その例を参考例1及び参考例2に示す。

#### 参考例1 4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミンの合成

水素化ナトリウム468mg(19.5mmol)をジメチルホルムアミドに懸濁させて氷冷した。そこにイミダゾール1.33g(19.5mmol)を加えて15分間攪拌後、N-(4-ブロモブチル)フタルイミド5.50g(19.5mmol)を加え、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で分液し、有機層を水で2回、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。粗生成物として得られた淡黄色固体をメタノールに溶解してヒドラジーン水和物1.7ml(35.4mmol)を加え、15時間加熱還流した。メタノールを減圧留去後、1規定塩酸で残渣を懸濁して白色固体を濾去した。濾液を水酸化ナトリウムで塩基性にして食塩で飽和してからクロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン1.07gを黄色油状物質として得た。

#### 参考例2 2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチルアミンの合成

イミダゾール2.40g(35.3mmol)、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド6.00g

(23.6mmol)、トリエチルアミン9.84ml(70.8mmol)をジメチルホルムアミドに溶解し、120℃で12時間攪拌した。放冷後、酢酸エチル、水で分液し、有機層を水で2回、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去して粗生成物質として無色針状晶682mgを得た。これをメタノールに溶解し、ヒドラジン-水和物0.27mlを加えて8時間加熱還流した。メタノールを減圧留去後、1規定塩酸で残渣を懸濁して白色固体を濾去した。濾液を水酸化ナトリウムで塩基性にして食塩で飽和してからクロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチルアミン169mgを黄色油状物質として得た。

次に、実施例にて本発明を更に詳細に説明する。

実施例1 11-デオキシ-11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリックカーバメートの合成

国際特許出願 W09823628記載の10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg(0.605mmol)と参考例1で合成した化合物 421mg(3.02mmol)と1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン 70mg(0.605mmol)をアセトニトリル5mlに溶解し、室温で12時間攪拌した。その後、反応液を酢酸エチル、水を加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。粗生成物として得られる黄色油状物質をメタノール10mlに溶解して5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒クロロホルム:メタノール:アンモニア水=25:1:0.1)にて精製し、標題化合物430mgを得た。

IonSprayMS  $m/z$ : 856.4 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.80(t, 3H, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.30(s, 6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.99(s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.00(dd, 1H, J=11.0, 2.5Hz, 13-H), 5.05(d, 1H, J=10.5Hz, 3-H), 6.93, 7.03, 7.48(s, each 1H, imidazole-H)

<sup>13</sup>C-NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 40.3(3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.1(6-OCH<sub>3</sub>), 157.4(carbamate), 170.5(C-1), 215.8(C-9)

実施例2 11-デオキシ-11-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリックカーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg(0.605mmol)と参考例1と同様に合成した3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミン378mg(3.02mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標題化合物340mgを得た。

IonSprayMS m/z:842.3(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.83(t, 3H, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29(s, 6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.92(s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.00(dd, 1H, J=11.0, 2.0Hz, 13-H), 5.04(d, 1H, J=11.0Hz, 3-H), 7.02, 7.04, 7.55(s, each 1H, imidazole-H)

<sup>13</sup>C-NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 40.5(3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.2(6-OCH<sub>3</sub>), 157.6(carbamate), 170.7(C-1), 216.0(C-9)

実施例3 11-デオキシ-11-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリック カーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg(0.605mmol)と参考例2で合成した化合物169mg(1.52mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標題化合物200mgを得た。

IonSprayMS m/z:828.4(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.80(t, 3H, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29(s, 6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.06(s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4.87(dd, 1H, J=11.0, 2.0Hz, 13-H), 5.06(d, 1H, J=11.5Hz, 3-H), 7.05, 7.10, 7.64(s, each 1H, imidazole-H)

<sup>13</sup>C-NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 40.3(3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.1(6-OCH<sub>3</sub>), 157.2(carbamate), 170.5(C-1), 216.1(C-9)

実施例4 11-デオキシ-11-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)ペンチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリック カーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg(0.605mmol)と参考例1と同様に合成した5-(1H-イミダゾール-1-イル)ペンチルアミン740mg(4.83mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標題化合物530mgを得た。

IonSprayMS m/z:870.3(M+H)<sup>+</sup>



$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.81 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (s, 6H, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 3.00 (s, 3H, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.02 (dd, 1H,  $J=11.0, 2.5\text{Hz}$ , 13-H), 5.05 (d, 1H,  $J=10.5\text{Hz}$ , 3-H), 6.92, 7.03, 7.47 (s, each 1H, imidazole-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 40.3 (3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 50.0 (6-O $\text{CH}_3$ ), 157.3 (carbamate), 170.4 (C-1), 215.7 (C-9)

実施例5 11-デオキシ-11-[6-(1H-イミダゾール-1-イル)ヘキシル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリックカーバメートの合成  
10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg (0.605mmol) と参考例1と同様に合成した6-(1H-イミダゾール-1-イル)ヘキシルアミン1.00g (5.98mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標題化合物690mgを得た。

IonSprayMS  $m/z$ : 884.4 (M+H) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.81 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (s, 6H, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 3.01 (s, 3H, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.04 (m, 1H, 13-H), 5.06 (m, 1H, 3-H), 6.91, 7.04, 7.46 (s, each 1H, imidazole-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 40.5 (3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 50.2 (6-O $\text{CH}_3$ ), 157.5 (carbamate), 170.7 (C-1), 215.9 (C-9)

実施例6 11-デオキシ-11-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリックカーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg (0.605mmol) と参考例1と同様に合成した4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル-1-アミン424mg (3.02mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標題化合物310mgを得た。

IonSprayMS  $m/z$ : 857.3 (M+H) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.83 (t, 3H,  $J=7.8\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.29 (s, 6H, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.99 (s, 3H, 6-O $\text{CH}_3$ ), 4.99 (dd, 1H,  $J=11.0, 2.5\text{Hz}$ , 13-H), 5.05 (d, 1H,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-H), 7.91, 8.12 (s, each 1H, triazole-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 40.2 (3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 50.0 (6-O $\text{CH}_3$ ), 157.3 (carbamate)

mate), 170.4 (C-1), 215.7 (C-9)

実施例7 11-デオキシ-11- [4-(1H-ピラゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリック カーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg (0.605mmol)と参考例1と同様に合成した4-(1H-ピラゾール-1-イル)ブチルアミン0.51g (3.66mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物452mgを得た。

ESIMS  $m/z$ : 856.4 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.96 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.02 (dd, 1H, J=11.0, 1.8Hz, 13-H), 5.05 (d, 1H, J=11.0Hz, 3-H), 6.20 (dd, 1H, J=2.4, 1.2Hz, pyrazole-H), 7.42 (d, 1H, J=2.4Hz, pyrazole-H), 7.47 (d, 1H, J=1.2Hz, pyrazole-H)

<sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 40.3 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.0 (6-OCH<sub>3</sub>), 157.3 (carbamate), 170.5 (C-1), 215.6 (C-9)

実施例8 11-デオキシ-11- [4-(1H-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリック カーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg (0.605mmol)と参考例1と同様に合成した4-(1H-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチルアミン0.69g (3.73mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物333mgを得た。

ESIMS  $m/z$ : 902.4 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.80 (t, 3H, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.99 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4.94 (dd, 1H, J=11.0, 2.4Hz, 13-H), 5.02 (d, 1H, J=11.0Hz, 3-H), 8.25 (s, 1H, triazole-H)

<sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 40.3 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.1 (6-OCH<sub>3</sub>), 157.4 (carbamate), 170.5 (C-1), 216.0 (C-9)

実施例 9 11-デオキシ-11-[4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリックカーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg (0.605mmol)と参考例1と同様に合成した4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ブチルアミン0.58g (4.14mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物558mgを得た。

ESIMS  $m/z$ : 857.3 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.83 (t, 3H, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.99 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.02 (dd, 1H, J=11.0, 2.4Hz, 13-H), 5.05 (d, 1H, J=11.6Hz, 3-H), 7.55 (s, 2H, pyrazole-H)

<sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 40.3 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.0 (6-OCH<sub>3</sub>), 157.3 (carbamate), 170.4 (C-1), 215.6 (C-9)

実施例 10 11-デオキシ-11-[4-(1H-ピロール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリックカーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.70g (0.846mmol)と参考例1と同様に合成した4-(1H-ピロール-1-イル)ブチルアミン 0.65g (4.70mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物0.42gを得た。

IonSprayMS  $m/z$ =855.4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.80 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.28 (6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.98 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.05 (1H, d, J=11Hz, 3-CH), 6.10 (2H, dd, J=2.1, 1.8Hz, pyrrole-CH), 6.65 (2H, dd, J=2.1, 1.8Hz, pyrrole-CH)

実施例 11 11-デオキシ-11-[4-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリックカーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチル

エリスロノライドA 1.50g(1.81mmol)と参考例1と同様に合成した4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチルアミン1.57g(9.39mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物1.06gを得た。

IonSprayMS  $m/z=884.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.81(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.19, 2.20(each 3H, each s, pyrazole-Me), 2.30(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.97(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.05(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 5.37(1H, s, pyrazole-CH)

実施例12 11-デオキシ-11-[4-(1H-2-メチルイミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリックカーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg(0.605mmol)と参考例1と同様に合成した4-(1H-2-メチルイミダゾール-1-イル)ブチルアミン463mg(3.02mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物420mgを得た。

IonSprayMS  $m/z:870.3 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.29(s, 6H, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.36(s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 3.00(s, 3H, 6-O $\text{CH}_3$ ), 8.84(d, 1H,  $J=1.2\text{Hz}$ , Ar-H), 8.87(d, 1H,  $J=1.2\text{Hz}$ , Ar-H)

実施例13 11-デオキシ-11-[4-(1H-4-ニトロイミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリックカーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 323mg(0.391mmol)と参考例1と同様に合成した4-(1H-4-ニトロイミダゾール-1-イル)ブチルアミン360mg(1.95mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物180mgを得た。

IonSprayMS  $m/z:901.4 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.79(t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30(s, 6H, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 3.01(s, 3H, 6-O $\text{CH}_3$ ), 7.46(d, 1H,  $J=1.5\text{Hz}$ , Ar-H), 7.83(d, 1H,  $J=1.5\text{Hz}$ , Ar-H)

実施例 14 11-デオキシ-11-[4-(1H-4-ヒドロキシメチル-5-メチルイミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリック カーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg(0.605mmol)と参考例 1 と同様に合成した4-(1H-4-ヒドロキシメチル-5-メチルイミダゾール-1-イル)ブチルアミン554mg(3.03mmol)を用いて実施例 1 と同様の操作により標記化合物70mgを得た。

IonSprayMS  $m/z$ : 900.3 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.80(t, 3H, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.21(s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.29(s, 6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.89(s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 4.55, 4.66(d, each 1H, J=13.4Hz, ArC H<sub>2</sub>OH), 7.37(s, 1H, Ar-H)

実施例 15 11-デオキシ-11-[4-(1H-2-イソプロピルイミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリック カーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg(0.605mmol)と参考例 1 と同様に合成した4-(1H-2-イソプロピルイミダゾール-1-イル)ブチルアミン547mg(3.02mmol)を用いて実施例 1 と同様の操作により標記化合物16mgを得た。

FABMS  $m/z$ : 898 (M+H)<sup>+</sup>

実施例 16 11-デオキシ-11-[4-(1H-4-メチルイミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリック カーバメート及び11-デオキシ-11-[4-(1H-4-メチルイミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11, 12-サイクリック カーバメートの合成

10, 11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 500mg(0.605mmol)と参考例 1 と同様に合成した4-(1H-2-

メチルイミダゾール-1-イル)ブチルアミン463mg(3.02mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物380mgを2:1の混合物として得た。

11-デオキシ-11-[4-(1H-4-メチルイミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート

IonSprayMS  $m/z$ :870.3(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.81(t, 3H, J=7.2, 14-CH<sub>3</sub>), 2.19(s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.30(s, 6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.99(s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 6.63(s, 1H, Ar-H)

11-デオキシ-11-[4-(1H-5-メチルイミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-5-O-デソサミニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート

IonSprayMS  $m/z$ :870.3(M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.81(t, 3H, J=7.2, 14-CH<sub>3</sub>), 2.18(s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.30(s, 6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.01(s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 6.72(s, 1H, Ar-H)

実施例17 11-デオキシ-11-[4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート及び11-[4-(3-メチル-2H-ピラゾール-2-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 766mg(0.93mmol)と参考例1と同様に合成した4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチルアミン及び4-(3-メチル-2H-ピラゾール-2-イル)ブチルアミンの約8:5の混合物0.71g(4.63mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物0.47gを約8:5の混合物として得た。

IonSprayMS  $m/z$ :870.3[M+H]<sup>+</sup>

11-デオキシ-11-[4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート;

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.81(3H, t, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.26(3H, s, pyrazole-CH<sub>3</sub>), 2.30(6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.97(3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.05(1H, d, J=11.0Hz, 3-C H), 5.95(1H, d, J=1.8Hz, pyrazole-CH), 7.22(1H, dd, J=7.3, 6.1Hz, pyridine-CH), 7.29(1H, d, J=2.4Hz, pyrazole-CH), 7.37(1H, d, J=7.9Hz, pyridine-CH), 7.69(1H, ddd,

J=7.9, 7.9, 1.8Hz, pyridine-CH), 8.53(1H, d, J=4.3Hz, pyridine-CH)

11- [4- (3-メチル-2H-ピラゾール-2-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.26(3H, s, pyrazole-CH<sub>3</sub>), 2.30(6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.97(3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.05(1H, d, J=11.0Hz, 3-CH), 5.95(1H, d, J=1.8Hz, pyrazole-CH), 7.22(1H, dd, J=7.3, 6.1Hz, pyridine-CH), 7.34(1H, d, J=1.2Hz, pyrazole-CH), 7.37(1H, d, J=7.9Hz, pyridine-CH), 7.69(1H, ddd, J=7.9, 7.9, 1.8Hz, pyridine-CH), 8.53(1H, d, J=4.3Hz, pyridine-CH)

実施例18 11-デオキシ-11- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブチル] アミノ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O- (2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.137g(0.17mmol)と参考例1と同様に合成した4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブチルアミン116mg(0.83mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物97mgを得た。

IonSprayMS m/z=857.3[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29(6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.96(3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.04(1H, d, J=11.0Hz, 3-CH), 7.21-7.23(1H, m, pyridine-CH), 7.37(1H, d, J=7.9Hz, pyridine-CH), 7.63(1H, s, triazole-CH), 7.68(1H, s, triazole-CH), 7.68-7.71(1H, m, pyridine-CH), 8.52-8.53(1H, m, pyridine-CH)

実施例19 11-デオキシ-11- [4- (2H-テトラゾール-2-イル) ブチル] アミノ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O- (2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.74g(0.90mmol)と参考例1と同様に合成した4- (1H-テトラゾール-1-イル) ブチルアミン0.63g(4.46mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物0.57gを得た。

IonSprayMS m/z=858.3[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.83(3H, t, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29(6H, s, 3'-N

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.00 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.04 (1H, d, J=11.6Hz, 3-CH), 7.22 (1H, dd, J=7.3, 4.9Hz, pyridine-CH), 7.37 (1H, d, J=7.3Hz, pyridine-CH), 7.69 (1H, ddd, J=7.9, 7.9, 1.8Hz, pyridine-CH), 8.47 (1H, s, tetrazole-CH), 8.53 (1H, d, J=4.9Hz, pyridine-CH)

実施例 20 11-デオキシ-11-[4-(2-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 1.00g(1.21mmol)と参考例1と同様に合成した4-(2-ニトロ-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 1.11g(6.05mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.930gを得た。

IonSprayMS m/z=901.5 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.80 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.30 (6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.97 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 7.10 (1H, d, J=2Hz, imidazole-CH), 7.16 (1H, d, J=2Hz, imidazole-CH)

実施例 21 11-デオキシ-11-[4-(5-アミノ-2H-テトラゾール-2-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.477g(0.576mmol)と参考例1と同様に合成した4-(5-アミノ-2H-テトラゾール-2-イル)ブチルアミン 0.450g(2.88mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.100gを得た。

IonSprayMS m/z=873.4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.83 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29 (6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.96 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>)

実施例 22 11-デオキシ-11-[4-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート及び11-デオキシ-11-[4-(3-トリフルオロメチル-2H-



ピラゾール-2-イル) ブチル] アミノ-3-O-(2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 1.80g(2.18mmol)と参考例1と同様に合成した4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ブチルアミン及び4-[3-(トリフルオロメチル)-2H-ピラゾール-2-イル] ブチルアミンの約4:1の混合物 2.30g(11.1mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 2.19gを4:1の混合物として得た。

IonSprayMS  $m/z=924.3 [M+H]^+$

11-デオキシ-11-[4-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル) ブチル] アミノ-3-O-(2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.96 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.04 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 6.49 (1H, dd,  $J=16.5, 2.1\text{Hz}$ , pyrazole-CH)

11-デオキシ-11-[4-(3-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-2-イル) ブチル] アミノ-3-O-(2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.96 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.04 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 6.57 (1H, d,  $J=20.1\text{Hz}$ , pyrazole-CH)

実施例23 11-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.60g(0.726mmol)と参考例1と同様に合成した4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ブチルアミン 1.00g(3.63mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.40gを得た。

IonSprayMS  $m/z=992.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.98 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.03 (1H, d, J=11Hz, 3-CH), 6.83 (1H, s, pyrazole-CH)

実施例 24 11-デオキシ-11-[4-(5-メチル-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.70g(0.846mmol)と参考例1と同様に合成した4-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ブチルアミン 0.90g(4.07mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.41gを得た。

IonSprayMS m/z=983.3 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.81 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29, 2.30 (each s, each 3H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.97 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.04 (1H, d, J=11Hz, 3-CH), 6.23 (1H, s, pyrazole-CH)

実施例 25 11-デオキシ-11-[4-(4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 1.45g(1.75mmol)と参考例1と同様に合成した4-(4,5-ジクロロ-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 1.82g(8.75mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.99gを得た。

IonSprayMS m/z=924.6 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.81 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29 (6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.01 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.05 (1H, d, J=11Hz, 3-CH), 7.40 (1H, s, imidazole-CH)

実施例 26 11-[4-(3-アミノ-2H-ピラゾール-2-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエ

リスロノライドA 0.365g(0.441mmol)と参考例1と同様に合成した4-(3-アミノ-2H-ピラゾール-2-イル)ブチルアミン 0.340g(2.20mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.160gを得た。

IonSprayMS  $m/z=871.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.99 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.58 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ , pyrazole-CH), 7.10 (2H, s, pyrazole-NH $_2$ ), 7.31 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ , pyrazole-CH)

実施例27 11-[4-(3-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.397g(0.480mmol)と参考例1と同様に合成した4-(3-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)ブチルアミン 0.430g(2.40mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.390gを得た。

IonSprayMS  $m/z=896.5 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.96 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 7.55 (s, 1H, pyrazole-CH)

実施例28 11-[4-(4-カルバモイル-5-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.500g(0.605mmol)と参考例1と同様に合成した4-(4-カルバモイル-5-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 1.76g(7.54mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.390gを得た。

IonSprayMS  $m/z=915.5 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 3.00 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.16 (2H, s, imidazole-CONH $_2$ ), 6.97 (1H, s, imidazole-CH)

実施例 29 11-デオキシ-11-[4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 1.00g(1.21mmol)と参考例1と同様に合成した4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブチルアミン 0.85g(5.55mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.60gを得た。

IonSprayMS  $m/z=870.4$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.82(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.04(3H, s, pyrazole- $\text{CH}_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.96(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.05(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ , 3-CH), 7.19, 7.25(each 1H, each s, pyrazole-CH)

実施例 30 11-デオキシ-11-[4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 1.19g(1.43mmol)と参考例1と同様に合成した4-(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 1.20g(7.17mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.900gを得た。

IonSprayMS  $m/z=884.5$   $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 1.32(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , imidazole- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.67(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ , imidazole- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.00(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 6.84(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ , imidazole-CH), 6.91(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ , imidazole-CH)

実施例 31 11-デオキシ-11-[4-(2-n-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエ

リスロノライドA 1.52g(1.84mmol)と参考例1と同様に合成した4-(2-n-プロピル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 1.67g(9.21mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.700gを得た。

IonSprayMS  $m/z=898.5 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 3.00(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 6.83(1H, d,  $J=12\text{Hz}$ , imidazole-CH), 6.92(1H, d,  $J=12\text{Hz}$ , imidazole-CH)

実施例32 11-デオキシ-11-[4-(2-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.438g(0.530mmol)と参考例1と同様に合成した4-(2-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 0.480g(2.65mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.230gを得た。

IonSprayMS  $m/z=898.5 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.84(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 1.29(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ , imidazole- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.15(3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 2.29(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.63(2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ , imidazole- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.99(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 6.54(s, 1H, imidazole-CH)

実施例33 11-デオキシ-11-[4-(4-ニトロ-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 1.34g(1.65mmol)と参考例1と同様に合成した4-(4-ニトロ-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 1.64g(8.27mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.820gを得た。

IonSprayMS  $m/z=915.5 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.79(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.62(3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 3.01(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 7.68(s, 1H, imidazole-CH)

実施例 3 4 11-デオキシ-11-[4-(4-エトキシカルボニル-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.68g(0.822mmol)と参考例 1 と同様に合成した4-(4-エトキシカルボニル-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 0.93g(4.13mmol)を用いて実施例 1 と同様の操作により標記化合物 0.30gを得た。

IonSprayMS  $m/z=942.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.47(3H, s, imidazole-Me), 3.01(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.06(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 7.48(1H, s, imidazole-CH)

実施例 3 5 11-デオキシ-11-[4-(5-エトキシカルボニル-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.87g(1.05mmol)と参考例 1 と同様に合成した4-(5-エトキシカルボニル-4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 1.19g(5.28mmol)を用いて実施例 1 と同様の操作により標記化合物 0.61gを得た。

IonSprayMS  $m/z=942.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.53(3H, s, imidazole-Me), 3.02(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.05(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 7.45(1H, s, imidazole-CH)

実施例 3 6 11-デオキシ-11-[4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエ

リスロノライドA 0.80g(0.967mmol)と参考例1と同様に合成した4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 0.90g(5.39mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.52gを得た。

IonSprayMS  $m/z=884.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.10, 2.13(each 3H, each s, imidazole-Me), 2.30(6H, s, 3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.00(3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 5.06(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 7.32(1H, s, imidazole-CH)

実施例37 11-[4-(4-カルバモイル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.38g(0.46mmol)と参考例1と同様に合成した4-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン0.25g(1.37mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物0.20gを得た。

IonSprayMS  $m/z=899.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.28(6H, s, 3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.95(3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 5.04(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 5.34, 6.93(each 1H, each br,  $\text{CONH}_2$ )

実施例38 11-[4-(4-シアノメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.50g(0.605mmol)と参考例1と同様に合成した4-(4-シアノメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 0.63g(3.54mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.37gを得た。

IonSprayMS  $m/z=895.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30(6H, s, 3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.96(3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 5.04(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 6.96, 7.42(each 1H, each s, imidazole-CH)

実施例 39 11- [4- (2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O- (2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.62g(0.75mmol)と参考例1と同様に合成した4- (2, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル) ブチルアミン0.63g(3.8mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物0.46gを得た。

IonSprayMS  $m/z=884.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.14 (3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 2.29 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.31 (3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 3.00 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.06 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-CH), 6.53 (1H, s, imidazole-CH), 7.22 (1H, dd,  $J=6.7, 4.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.36 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69 (1H, ddd,  $J=7.3, 7.3, 1.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 8.53 (1H, brd,  $J=3.7\text{Hz}$ , pyridine-CH)

実施例 40 11-デオキシ-11- [4- (2, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O- (2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.18g(0.22mmol)と参考例1と同様に合成した4- (2, 5-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル) ブチルアミン0.11g(0.66mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物119mgを得た。

IonSprayMS  $m/z=884.6 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.15 (3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 2.29 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.34 (3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 3.02 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.06 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-CH), 6.60 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ , imidazole-CH), 7.22 (1H, ddd,  $J=7.3, 4.9, 1.2\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.36 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69 (1H, ddd,  $J=7.6, 7.6, 1.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 8.52-8.53 (1H, m, pyridine-CH)

実施例 41 11-デオキシ-11- [4- (2, 4, 5-トリメチル-1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリッ



## クカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.77g(0.931mmol)と参考例1と同様に合成した4-(2,4,5-トリメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 0.84g(4.66mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.52gを得た。

IonSprayMS  $m/z=898.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.07, 2.09, 2.17 (each 3H, each s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 2.30, 2.31 (each 3H, each s, 3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.01 (3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 5.06 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH).

実施例42 11-[4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート及び11-[4-(3-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-2-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.21g(0.25mmol)と参考例1と同様に合成した4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチルアミン及び4-(3-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-2-イル)ブチルアミンの約1:1混合物0.20g(1.3mmol)を用いて実施例1と同様の操作により、標記化合物129mgを約1:1の混合物として得た。

IonSprayMS  $m/z=871.2 [M+H]^+$

11-[4-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.38 (3H, s, triazole- $\text{CH}_3$ ), 2.99 (3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 5.04 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-CH), 7.20-7.24 (1H, m, pyridine-CH), 7.37 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69 (1H, dd,  $J=7.6, 7.6, 1.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.75 (1H, s, triazole-CH), 8.52-8.53 (1H, m, pyridine-CH)

11- [4- (3-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-2-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート

IonSprayMS  $m/z=871.2 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 2.44 (3H, s, triazole- $\text{CH}_3$ ), 2.99 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.04 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-C H), 7.20-7.24 (1H, m, pyridine-CH), 7.37 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69 (1H, dd,  $J=7.6, 7.6, 1.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.96 (1H, s, triazole-CH), 8.52-8.53 (1H, m, pyridine-CH)

実施例43 11- [4- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O- (2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.157g(0.190mmol)と参考例1と同様に合成した4- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル) ブチルアミン 0.170g(0.948mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.170gを得た。

IonSprayMS  $m/z=896.5 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 2.99 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 6.65 (1H, brs, imidazole-CH), 7.30 (1H, brs, imidazole-CH)

実施例44 11- [4- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O- (2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 1.60g(1.93mmol)と参考例1と同様に合成した4- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ブチルアミン 1.90g(9.83mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 1.55gを得た。

IonSprayMS  $m/z=910.2 [M+H]^+$

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.81 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.30 (3H, s, 3'-N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.01 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.06 (1H, d, J=11Hz, 3-CH), 7.28 (1H, s, imidazole-CH)

実施例45 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-(E)-2-ブテニル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 1.69g(2.04mmol)と参考例1と同様に合成した4-(1H-イミダゾール-1-イル)-(E)-2-ブテニルアミン 1.40g(10.2mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 1.27gを得た。

IonSprayMS m/z=854.4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.81 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.30 (6H, s, 3'-N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.97 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.76 (1H, dt, J=15, 6Hz, CH=), 5.86 (1H, dt, J=15, 6Hz, CH=), 6.98 (1H, s, imidazole-CH), 7.48 (1H, s, imidazole-CH)

実施例46 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-(Z)-2-ブテニル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 1.95g(2.36mmol)と参考例1と同様に合成した4-(1H-イミダゾール-1-イル)-(Z)-2-ブテニルアミン 1.62g(11.8mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 1.20gを得た。

IonSprayMS m/z=854.4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.82 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29 (6H, s, 3'-N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.93 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.68 (m, 1H, CH=), 5.83 (1H, m, CH=), 7.06 (1H, s, imidazole-CH), 7.60 (1H, s, imidazole-CH)

実施例47 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ブチニル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.294g(0.355mmol)と参考例1と同様に合成した4-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ブチルアミン 0.240g(1.78mmol)を用いて実施例1と同様の操作により標記化合物 0.200gを得た。

IonSprayMS  $m/z=852.4 [M+H]^+$

$^1H$ -NMR(500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.77(3H, t,  $J=7.5$ Hz, 14- $CH_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 2.97(3H, s, 6-O $CH_3$ ), 7.02(1H, s, imidazole-CH), 7.54(1H, s, imidazole-CH)

実施例48 11-[4-(3-ヒドロキシアミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート及び11-[4-(3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例8で得た化合物1.67g(1.86mmol)をメタノール30mlに溶解し、5%パラジウム-活性炭0.5gを加え水素雰囲気下で一晩攪拌した。反応後触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=20:1:0.1)により精製して11-[4-(3-ヒドロキシアミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート0.29gと11-[4-(3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート0.33gを得た。

11-[4-(3-ヒドロキシアミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート

IonSprayMS  $m/z=888.4 [M+H]^+$

$^1H$ -NMR(500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.3$ Hz, 14- $CH_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 2.95(3H, s, 6-O $CH_3$ ), 5.05(1H, d,  $J=11.0$ Hz, 3-CH), 7.22(1H, dd,  $J=6.7, 4.9$ Hz, pyridine-CH), 7.37(1H, d,  $J=7.9$ Hz, pyridine-CH), 7.68-7.71(1H, m, pyridine-CH),

7.85 (1H, s, triazole-CH), 8.53 (1H, d, J=4.3Hz, pyridine-CH)

11- [4- (3-アミノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート

IonSprayMS m/z=872.4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.81 (3H, t, J=7.3Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29 (6H, s, 3'-N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.97 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.05 (1H, d, J=11.0Hz, 3-CH), 7.21-7.23 (1H, m, pyridine-CH), 7.36 (1H, d, J=7.9Hz, pyridine-CH), 7.67-7.70 (1H, m, pyridine-CH), 7.69 (1H, s, triazole-CH), 8.52 (1H, brd, J=4.9Hz, pyridine-CH)

実施例49 11- [4- (2-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例20で得た化合物0.150g(0.166mmol)をメタノールに溶解し、5%パラジウム-活性炭を加え水素雰囲気下で1時間攪拌した。反応液を濾過後減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム: メタノール: アンモニア水=30: 1: 0.1) により精製し、標記化合物 0.110gを得た。

IonSprayMS m/z=871.5 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.80 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.29 (6H, s, 3'-N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.00 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 6.51 (brd, 1H, J=1Hz, imidazole-CH), 6.59 (brd, 1H, J=1Hz, imidazole-CH)

実施例50 11- [4- (1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (3-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

(1) 国際特許第9823628号に記載の10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 264g(431mmol)、3-ピリジル酢酸・塩酸塩150g(864mmol)、1-エチル-3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド・塩酸塩 (以下WSC・HClと略す) 165g(861mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (以下DMAPと略す) 53g(431mmol)、塩化メチレン2200mlの混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム1200ml、水2500mlを加え有機層を分離後、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後減圧

濃縮した。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：アセトン－ヘキサン－トリエチルアミン＝10：30：0.3）より精製し、10,11－アンヒドロ－2'－O－アセチル－5－O－デソサミニル－3－O－（3－ピリジル）アセチル－6－O－メチルエリスロノライドA 189gを得た。

この化合物188g(257mmol)をテトラヒドロフラン1600mlとN,N－ジメチルホルムアミド（以下DMFと略す）800mlの混合溶媒に溶解し、氷冷下カルボニル－N,N'－ジイミダゾール139g(90%, 771mmol)、水素化ナトリウム30.8g（油性、60%, 770mmol）を順次加え90分攪拌した。氷冷下酢酸エチル2000ml、水2000mlを加え有機層を分離し、水、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧濃縮の後得られた粗生成物をアセトンとn－ヘキサンの混合溶媒で再結晶して、10,11－アンヒドロ－2'－O－アセチル－5－O－デソサミニル－12－O－イミダゾリルカルボニル－3－O－（3－ピリジル）アセチル－6－O－メチルエリスロノライドA 176gを得た。

IonSprayMS  $m/z$  = 827.3  $[M+H]^+$

(2) 上記(1)で得られた化合物1.0g(1.2mmol)を原料に用い、実施例1と同様の操作を行なって、標記化合物0.9gを得た。

IonSprayMS  $m/z$  = 856.2  $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.27(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 3.00(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.04(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH)

実施例51 11－[4－（2,4－ジメチル－1H－イミダゾール－1－イル）ブチル]アミノ－11－デオキシ－3－O－（3－ピリジル）アセチル－5－O－デソサミニル－6－O－メチルエリスロノライドA 11,12－サイクリックカーバメートの合成

実施例50(1)で得た化合物0.544g(0.66mmol)を原料に用い、実施例39と同様の操作を行なって、標記化合物342mgを得た。

IonSprayMS  $m/z$  = 884.2  $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.14(3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 2.28(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.31(3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 2.99(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.03(1H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 3-CH), 6.53(1H, s, imidazole-CH), 7.30(1H, dd,  $J=7.9, 4.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.73-7.75(1H, m, pyridine-CH), 8.55-8.56(2H, m, pyridine-CH)

実施例52 11－[4－（1H－イミダゾール－1－イル）ブチル]アミノ－11－デオキシ－3－O－（ピラジン－2－イル）アセチル－5－O－デソサミニル－6－O－メチルエリスロノライドA 11,12－サイクリックカーバメートの合

成

(1) 10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 54.4g(88.7mmol)、ピラジン酢酸24.5g(177mmol)を原料に用い実施例50(1)と同様の操作を行なって、10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-ピラジリアセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 37.6gを得た。

IonSprayMS  $m/z=828.3 [M+H]^+$

(2) 上記(1)で得られた化合物1.0g(1.2mmol)を原料に用い、実施例1と同様の操作を行なって、標記化合物0.9gを得た。

IonSprayMS  $m/z=857.2 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.29 (6H, s, 3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.98 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.07 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 8.5-8.7 (3H, m, pyrazine-CH)

実施例53 11-[4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(ピラジン-2-イル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例52(1)で得た化合物0.526g(0.64mmol)を原料に用い、実施例39と同様の操作を行なって、標記化合物419mgを得た。

IonSprayMS  $m/z=885.2 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.14 (3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 2.29 (6H, s, 3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.31 (3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 2.99 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.06 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-CH), 6.53 (1H, d,  $J=0.6\text{Hz}$ , imidazole-CH), 8.52-8.53 (2H, m, pyrazine-CH), 8.63-8.64 (1H, m, pyrazine-CH)

実施例54 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(チアゾール-4-イル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

(1) 10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 89g(145mmol)、チアゾール-4-イル酢酸62.4g(436mmol)を原料に用い実施例51(1)と同様の操作を行なって、10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(チアゾール-4-イル)アセチル-6-O-メチルエリスロノラ

イドA 39.9gを得た。

IonSprayMS  $m/z=833.2 [M+H]^+$

(2) 上記(1)で得られた化合物0.9g(1.1mmol)を原料に用い、実施例1と同様の操作を行なって、標記化合物0.75gを得た。

IonSprayMS  $m/z=857.2 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.26 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 3.00 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.07 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 7.37 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ , thiazole-CH), 8.76 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ , thiazole-CH)

実施例55 11-[4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(チアゾール-4-イル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例54(1)で得た化合物0.53g(0.64mmol)を原料に用い、実施例39と同様の操作を行なって、標記化合物272mgを得た。

IonSprayMS  $m/z=890.2 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.15 (3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 2.27 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.32 (3H, s, imidazole- $\text{CH}_3$ ), 3.00 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.07 (1H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 3-CH), 6.54 (1H, s, imidazole-CH), 7.37 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ , thiazole-CH), 8.76 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ , thiazole-CH)

実施例56 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(1-メチルピロール-2-イル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

(1) 米国特許出願US5,591,837号記載の10,11-アンヒドロ-2'-O, 4"-O-ジアセチル-12-O-イミダゾリルカルボニル-6-O-メチルエリスロマイシンA 73.4g(81.9mmol)、4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチルアミン 45g(0.32mol)、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン 5ml(40mmol)、アセトニトリル700mlの混合物を、室温で42時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層を2%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物質にIPE 500mlを加え、生成した固体を濾取して、サイクリックカーバメート体59.2gを得た。

これを3.5%塩酸水溶液1000mlに溶解し、室温で1.5時間、50℃で1.5時間攪拌し



た。反応混合物を酢酸エチル(500ml)、クロロホルム(300ml)で抽出後、水層を14%水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とし、クロロホルム(1000ml)で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥後減圧濃縮し、得られた油状物質にIPE 500mlを加え、生成した固体を濾取して、11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート42.5gを得た。

IonSprayMS  $m/z=777.3[M-H]^-$

(2) 上記(1)で得られた化合物0.78g(1.0mmol)、1-メチルピロール-2-酢酸0.42g(3.0mmol)、WSC·HCl 0.59g(3.0mmol)、DMAPO.12g(1.0mmol)、塩化メチレン10mlの混合物を、室温で6時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあけクロロホルムで抽出、有機層を2%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧濃縮の後、得られた粗生成物をメタノール50mlに溶解し、室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=9:1:0.1)により精製して、標記化合物0.52gを得た。

IonSprayMS  $m/z=858.3[M+H]^+$

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80(3H, t,  $J=7.5$ Hz, 14- $CH_3$ ), 2.27(6H, s, 3'-N( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 2.99(3H, s, 6-O $CH_3$ ), 3.64(3H, s, pyrrole-N $CH_3$ ), 5.00(1H, d,  $J=11$ Hz, 3-CH), 6.0-6.1(2H, m, pyrrole-CH), 6.60(1H, m, pyrrole-CH)

実施例57 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-メチルチアゾール-4-イル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例56(1)で得られた化合物1.0g(1.28mmol)、2-メチルチアゾール-4-酢酸0.61g(3.85mmol)を原料に用い、実施例56(2)と同様の操作を行なって標記化合物0.2gを得た。

IonSprayMS  $m/z=876.3[M+H]^+$

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.81(3H, t,  $J=7.5$ Hz, 14- $CH_3$ ), 2.27(6H, s, 3'-N( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 2.68(3H, s, thiazole- $CH_3$ ), 3.00(3H, s, 6-O $CH_3$ ), 5.09(1H, d,  $J=11$ Hz, 3-CH), 7.10(1H, s, thiazole-CH)

実施例 58 11- [4- (1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (4-ピリミジニル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例 56 (1) で得られた化合物 0.94g (1.2mmol)、4-ピリミジニル酢酸 0.5g (3.6mmol) を原料に用い、実施例 56 (2) と同様の操作を行なって標記化合物 0.24g を得た。

IonSprayMS  $m/z = 857.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 3.00 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.09 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 7.44 (1H, dd,  $J=5.0, 1.5\text{Hz}$ , pyrimidine-CH), 8.74 (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ , pyrimidine-CH), 9.15 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ , pyrimidine-CH)

実施例 59 11- [4- (1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (1H-テトラゾール-1-イル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例 56 (1) で得られた化合物 1.0g (1.28mmol)、1H-テトラゾール-1-イル酢酸 0.49g (3.9mmol) を原料に用い、実施例 56 (2) と同様の操作を行なって標記化合物 0.12g を得た。

IonSprayMS  $m/z = 847.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.29 (6H, s, 3'-N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 2.94 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.10 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 5.1-5.7 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 8.91 (1H, s, tetrazole-CH)

実施例 60 11- [4- (1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (1H-イミダゾール-4-イル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例 56 (1) で得られた化合物 1.00g (1.28mmol) をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、1-トリフェニルメチル-1H-イミダゾール-4-酢酸 1.42g (3.85mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.80g (3.88mmol)、DMAP 47mg (0.385mmol) を順次加え、70℃で6時間攪拌した。反応液をろ過した後、母液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: アセトン-ヘキサントリエチルアミン=10:10:0.2~クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=20:1:0.1) で精製して2'-O-アセチル-11- [4- (1

H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O-(1-トリフェニルメチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートを得た。

この化合物を、氷酢酸 10mlと水 4mlの混合液に溶解し60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後減圧濃縮した。続いて、得られた粗生成物をメタノール 20mlに溶解し、80℃で4時間攪拌した。反応液を冷却、減圧濃縮した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=10:1:0.1~5:1:0.1) で精製し、標記化合物 0.48gを得た。

IonSprayMS  $m/z=845.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.80 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.18 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.98 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.05 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 6.96 (1H, s, imidazole-CH), 7.01 (1H, s, imidazole-CH), 7.03 (1H, s, imidazole-CH), 7.51 (1H, s, imidazole-CH), 7.57 (1H, s, imidazole-CH)

実施例 61 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O-(1H-イミダゾール-1-イル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

(1) 実施例 56 (1) で得られた化合物 5g (6.4mmol)、クロロ酢酸無水物 3.08ml (18mmol)、DMAPO 0.78g (6.4mmol)、塩化メチレン 50ml の混合物を、室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげクロロホルムで抽出、有機層を2%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧濃縮の後、得られた粗生成物をメタノール 50ml に溶解し、室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮の後、アセトニトリルとジイソプロピルエーテル (以下 IPE と略す。) の混合溶媒を用いて再結晶して、11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O-(クロロアセチル)-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート 3.8g を得た。

IonSprayMS  $m/z=853.5 [M-H]^-$

(2) 上記 (1) で得た化合物 0.300g (0.350mmol)、イミダゾール 0.075g (1.05mmol)、トリエチルアミン 0.177g (1.75mmol) の混合物を 120℃ で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分離し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧濃縮の後、得られた粗生

成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=30:1:0.1）で精製して標記化合物0.260gを得た。

IonSprayMS  $m/z=845.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.81 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.98 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 6.93, 7.03, 7.04, 7.11, 7.48, and 7.57 (s, each 1H, imidazole-CH)

実施例 6 2 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリドン-1-イル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例 5 6 (1)で得られた化合物0.50g(0.642mmol)をトルエン 10mlに溶解し、2-ピリドン-1-酢酸0.30g(1.96mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド 0.40g(1.94mmol)、DMAP 16mg(0.131mmol)を順次加え、70℃で8時間攪拌した。反応液を冷却し、ろ過、減圧濃縮後、クロロホルムに溶解し水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。得られた粗生成物をメタノール 25mlに溶解し、80℃で4時間攪拌した。反応液を冷却し減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=20:1:0.1）で精製して標記化合物 0.55gを得た。

IonSprayMS  $m/z=872.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.31 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.98 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.07 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 6.22 (1H, dt,  $J=6.7, 1.2\text{Hz}$ , pyridone-CH), 6.57 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ , pyridone-CH), 6.93 (1H, s, imidazole-CH), 7.02 (1H, s, imidazole-CH), 7.25 (1H, dd,  $J=6.7, 1.2\text{Hz}$ , pyridone-CH), 7.39 (1H, m, pyridone-CH), 7.47 (1H, s, imidazole-CH)

実施例 6 3 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(4-ピリドン-1-イル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例 6 1 (1)で得られた化合物0.50g(0.584mmol)をDMF 10mlに溶解し、4-ヒドロキシピリジン 0.56g(5.89mmol)、ヨウ化カリウム 0.29g(1.75mmol)、トリエチルアミン 1ml(7.17mmol)を順次加えて80℃にて1時間攪拌した。反応層を冷却しクロロホルムで希釈し食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥後

減圧濃縮した。次に、得られた化合物をメタノール 20mlに溶解し、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=10:1:0.1）により精製して、標記化合物 0.31gを得た。

IonSprayMS  $m/z = 872.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.18 (6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.96 (3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.05 (1H, d,  $J=11\text{Hz}$ , 3-CH), 6.41 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , pyridone-CH), 6.94 (1H, s, imidazole-CH), 7.03 (1H, s, imidazole-CH), 7.39 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , pyridone-CH), 7.50 (1H, s, imidazole-CH)

実施例 64 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-[2-(メタンシルホニルアミノ)アセチル]-5-O-デオサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

(1) 実施例 56 (1) で得られた化合物 3.0g (3.85mmol)、N-(ベンジルオキシカルボニル)グリシン 2.4g (11.6mmol) を原料に使い、実施例 56 (2) と同様の操作を行なって 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-[2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノアセチル]-5-O-デオサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート 2.7g を得た

この化合物 2.7g (2.9mmol) を DMF 30ml に溶解し イミダゾール 0.4g (5.8mmol) を加え、クロロトリエチルシラン 0.54ml (3.2mmol) の DMF 溶液 (5ml) を 5 分かけて滴下し、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ酢酸エチルで抽出、有機層を 2% 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧濃縮の後得られた油状物質をエタノール 20ml に溶解し、5% パラジウム-活性炭 0.4g を加え、水素雰囲気下 22 時間攪拌した。反応混合物を、セライトを用い濾過し、母液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー溶離液：クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=9:1:0.1) により精製して、11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(アミノアセチル)-2'-O-トリエチルシリル-5-O-デオサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート 1.14g を得た。

IonSprayMS:  $m/z = 908.5 [M+H]^+$

(2) 上記 (1) で得られた化合物 1.10g (1.21mmol) をピリジン 20ml に溶解し、メタンシルホニルクロリド 0.3ml (3.88mmol) を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。過剰

量のメタノールを加えてしばらく攪拌した後、溶媒を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：アセトン-ヘキサントリエチルアミン=10:10:0.2~クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=20:1:0.1）で精製して11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-[2-(メタンスルホニルアミノ)アセチル]-2'-O-トリエチルシリル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメート 1.09gを得た。

(3)上記(2)で得られた化合物 0.30g(1.21mmol)をテトラヒドロフラン 3mlに溶解し、3%塩酸 3mlを滴下して室温にて4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にわけクロロホルムを用い抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=20:1:0.1→10:1:0.1）で精製して標記化合物 0.21gを得た。

IonSprayMS  $m/z=872.3[M+H]^+$

$^1H$ -NMR(500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.82(3H, t,  $J=7.5$ Hz, 14- $CH_3$ ), 2.27(6H, s, 3'-N( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 2.98(3H, s,  $SO_2CH_3$ ), 3.05(3H, s, 6-O $CH_3$ ), 5.09(1H, d,  $J=11$ Hz, 3-CH), 6.95(1H, s, imidazole-CH), 7.03(1H, s, imidazole-CH), 7.49(1H, s, imidazole-CH)

実施例65 11-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-[2-(N-メタンスルホニル-N-メチルアミノ)アセチル]-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

実施例65(2)で得られた化合物 0.40g(0.406mmol)をテトラヒドロフラン 8mlに溶解し水酸化カリウム 25mg(0.446mmol)を加えて室温にて10分間攪拌した後、ジメチル硫酸 42 $\mu$ l(0.444mmol)を滴下し室温で3日間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、1%水酸化ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。次に、得られた化合物をテトラヒドロフラン 4mlに溶解し、3%塩酸 4mlを滴下して室温にて一晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水酸化ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム-メタノール-25%アンモニア水溶液=20:1:0.1~10:1:0.1）で精製して標記化合物 0.08gを得た。

IonSprayMS  $m/z=886.3[M+H]^+$

$^1H$ -NMR(500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.83(3H, t,  $J=7.5$ Hz, 14- $CH_3$ ), 2.27(6H, s, 3'-N

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.98 (3H, s, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.00 (3H, s, N(CH<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>), 3.02 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 5.07 (1H, d, J=11Hz, 3-CH), 6.95 (1H, s, imidazole-CH), 7.04 (1H, s, imidazole-CH), 7.49 (1H, s, imidazole-CH)

実施例 66 11- [4- (1H-イミダゾール-2-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O- (2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.832g (1.01mmol) と 4- (1H-イミダゾール-2-イル) ブチルアミン 0.700g (5.03mmol) を原料に用い、実施例 1 と同様の操作を行なって、標記化合物 0.400g を得た。

IonSprayMS m/z=856.4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.80 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.30 (6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.89 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 6.93 (1H, s, imidazole-CH), 7.11 (1H, s, imidazole-CH)

実施例 67 11- [4- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O- (2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.086g (0.104mmol) と 4- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ブチルアミン 0.080g (0.522mmol) を原料に用い、実施例 1 と同様の操作を行なって、標記化合物 0.024g を得た。

IonSprayMS m/z=870.4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.81 (3H, t, J=7.5Hz, 14-CH<sub>3</sub>), 2.32 (6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.98 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.57 (3H, s, imidazole-CH<sub>3</sub>), 6.75 (1H, d, J=1Hz, imidazole-CH), 6.90 (1H, d, J=1Hz, imidazole-CH)

実施例 68 11- [4- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O- (2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イ

ミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.72g(0.87mmol)と4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ブチルアミン0.61g(4.35mmol)を原料に用い、実施例1と同様の操作を行なって、標記化合物545mgを得た。

IonSprayMS  $m/z=857.1 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.79(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.90(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.04(1H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 3-CH), 7.20-7.23(1H, m, pyridine-CH), 7.36(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69(1H, ddd,  $J=7.9, 7.9, 1.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.89(1H, brs, triazole-CH), 8.52(1H, dd,  $J=4.9, 1.2\text{Hz}$ , pyridine-CH)

実施例69 11-[4-(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.68g(0.82 mmol)と4-(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ブチルアミン0.63g(4.1mmol)を原料に用い、実施例1と同様の操作を行なって、標記化合物480mgを得た。

IonSprayMS  $m/z=871.2 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.37(3H, s, triazole- $\text{CH}_3$ ), 2.93(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.04(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-CH), 7.21-7.23(1H, m, pyridine-CH), 7.36(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69(1H, ddd,  $J=7.3, 7.3, 1.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 8.52(1H, brd,  $J=4.9\text{Hz}$ , pyridine-CH)

実施例70 11-[4-(1-ジメチルアミノスルホニル-1H-イミダゾール-4-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル) アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル) アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.517g(0.625mmol)と4-(1-ジメチルアミノスルホニル-1H-イミダゾール-4-イル) ブチルアミン 0.770g(3.13mmol)を原料に用い、実施例1と同様の操作を行なって、標記化合物 0.510gを得た。



IonSprayMS  $m/z=963.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.29 (6H, s, 3'-N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 2.89 (6H, s,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.02 (3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 6.86 (1H, brs, imidazole-CH), 7.86 (1H, brs, imidazole-CH)

実施例 7 1 11- [4- (チアゾール-2-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3- $\text{O}$ - (2-ピリジル) アセチル-5- $\text{O}$ -デソサミニル-6- $\text{O}$ -メチルエリスロノライド A 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'- $\text{O}$ -アセチル-5- $\text{O}$ -デソサミニル-12- $\text{O}$ -イミダゾリルカルボニル-3- $\text{O}$ - (2-ピリジル) アセチル-6- $\text{O}$ -メチルエリスロノライド A 0.53g (0.64 mmol) と 4- (チアゾール-2-イル) ブチルアミン 0.302g (1.93mmol) を原料に用い、実施例 1 と同様の操作を行なって、標記化合物 382mg を得た。

IonSprayMS  $m/z=873.2 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.82 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.29 (6H, s, 3'-N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 3.01 (3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 5.05 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-CH), 7.16 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ , thiazole-CH), 7.22 (1H, dd,  $J=7.3, 4.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.36 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.65 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ , thiazole-CH), 7.69 (1H, ddd,  $J=7.9, 7.9, 1.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 8.53 (1H, brd,  $J=4.9\text{Hz}$ , pyridine-CH)

実施例 7 2 11- [4- (オキサゾール-5-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3- $\text{O}$ - (2-ピリジル) アセチル-5- $\text{O}$ -デソサミニル-6- $\text{O}$ -メチルエリスロノライド A 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'- $\text{O}$ -アセチル-5- $\text{O}$ -デソサミニル-12- $\text{O}$ -イミダゾリルカルボニル-3- $\text{O}$ - (2-ピリジル) アセチル-6- $\text{O}$ -メチルエリスロノライド A 0.236g (0.285mmol) と 4- (オキサゾール-5-イル) ブチルアミン 0.280g (1.43mmol) を原料に用い、実施例 1 と同様の操作を行なって、標記化合物 0.060g を得た。

IonSprayMS  $m/z=857.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 3.01 (3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 6.78 (1H, s, imidazole-CH), 7.74 (1H, s, imidazole-CH)

実施例 7 3 11- [4- (1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3- $\text{O}$ - (2-ピリジル) アセチル-5- $\text{O}$ -デソサミニル-6- $\text{O}$ -メチルエリスロノライド A 11,12-サイクリックカーバメートの

## 合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.12g(0.15 mmol)と4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ブチルアミン71mg(0.45mmol)を原料に用い、実施例1と同様の操作を行なって、標記化合物89mgを得た。

IonSprayMS  $m/z=874.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.31(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.96(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.04(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-CH), 7.20-7.23(1H, m, pyridine-CH), 7.37(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69(1H, ddd,  $J=7.9, 7.9, 1.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 8.26(1H, s, thiadiazole-CH), 8.53(1H, brd,  $J=4.9\text{Hz}$ , pyridine-CH)

実施例74 11-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.26g(0.31 mmol)と4-(2-メチルチアゾール-4-イル)ブチルアミン0.16g(0.94mmol)を原料に用い、実施例1と同様の操作を行なって、標記化合物176mgを得た。

IonSprayMS  $m/z=887.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30(6H, s, 3'-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.67(3H, s, thiazole- $\text{CH}_3$ ), 2.99(3H, s, 6-O $\text{CH}_3$ ), 5.05(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-CH), 6.73(1H, s, thiazole-CH), 7.22(1H, dd,  $J=6.7, 4.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.37(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69(1H, ddd,  $J=7.3, 7.3, 1.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 8.52(1H, brd,  $J=4.3\text{Hz}$ , pyridine-CH)

実施例75 11-[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)ブチル]アミノ-11-デオキシ-3-O-(2-ピリジル)アセチル-5-O-デソサミニル-6-O-メチルエリスロノライドA 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'-O-アセチル-5-O-デソサミニル-12-O-イミダゾリルカルボニル-3-O-(2-ピリジル)アセチル-6-O-メチルエリスロノライドA 0.16g(0.19mmol)と4-(2-アミノチアゾール-4-イル)ブチルアミン0.10g(0.58mmol)を原料に用い、実施例1と同様の操作を行なって、標記化合物42mgを得た。

IonSprayMS  $m/z=888.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.31 (6H, s, 3'-N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 2.97 (3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 4.90 (2H, br, thiazole- $\text{NH}_2$ ), 5.06 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-CH), 6.12 (1H, s, thiazole-CH), 7.20-7.24 (1H, m, pyridine-CH), 7.36 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69 (1H, ddd,  $J=7.8, 7.8, 1.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 8.52-8.53 (1H, m, pyridine-CH)

実施例 76 11- [4- (チアゾール-4-イル) ブチル] アミノ-11-デオキシ-3- $\text{O}$ - (2-ピリジル) アセチル-5- $\text{O}$ -デソサミニル-6- $\text{O}$ -メチルエリスロノライド A 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'- $\text{O}$ -アセチル-5- $\text{O}$ -デソサミニル-12- $\text{O}$ -イミダゾリルカルボニル-3- $\text{O}$ - (2-ピリジル) アセチル-6- $\text{O}$ -メチルエリスロノライド A 0.60g (0.73mmol) と 4- (チアゾール-4-イル) ブチルアミン 0.34g (2.18mmol) を原料に用い、実施例 1 と同様の操作を行なって、標記化合物 360mg を得た。

IonSprayMS  $m/z=873.4 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.29 (6H, s, 3'-N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 2.98 (3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 5.03-5.06 (2H, m, 3-CH and 13-CH), 6.99 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ , thiazole-CH), 7.22 (1H, dd,  $J=6.7, 4.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.37 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69 (1H, ddd,  $J=7.9, 7.9, 1.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 8.53 (1H, dd,  $J=4.9, 1.2\text{Hz}$ , pyridine-CH), 8.71 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ , thiazole-CH)

実施例 77 11- [4- (4-メチルチアゾール-5-イル) プロピル] アミノ-11-デオキシ-3- $\text{O}$ - (2-ピリジル) アセチル-5- $\text{O}$ -デソサミニル-6- $\text{O}$ -メチルエリスロノライド A 11,12-サイクリックカーバメートの合成

10,11-アンヒドロ-2'- $\text{O}$ -アセチル-5- $\text{O}$ -デソサミニル-12- $\text{O}$ -イミダゾリルカルボニル-3- $\text{O}$ - (2-ピリジル) アセチル-6- $\text{O}$ -メチルエリスロノライド A 0.72g (0.87mmol) と 4- (4-メチルチアゾール-5-イル) プロピルアミン 0.41g (2.62mmol) を原料に用い、実施例 1 と同様の操作を行なって、標記化合物 90mg を得た。

IonSprayMS  $m/z=873.3 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.82 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14- $\text{CH}_3$ ), 2.30 (6H, s, 3'-N ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 2.40 (3H, s, thiazole- $\text{CH}_3$ ), 2.93 (3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 5.04 (1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 3-CH), 7.22 (1H, dd,  $J=7.6, 4.9, 0.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.36 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , pyridine-CH), 7.69 (1H, ddd,  $J=7.6, 7.6, 1.8\text{Hz}$ , pyridine-CH), 8.52-8.53 (1H, m, pyridine-CH), 8.5

2 (1H, s, thiazole-CH)

### 試験例 1 (インビトロ抗菌活性)

感受性ディスク用培地 (栄研化学製) を用い、本発明の化合物の各種試験菌に対するインビトロ抗菌力を日本化学療法学会 MIC 測定法に準じて測定した。比較薬剤 1 : クラリスロマイシン及び比較薬剤 2 : アジスロマイシンを用いた。その結果を MIC 値 (微生物生育最小阻止濃度 mcg/ml) で表し、表 1 に示した。

表 1 MIC 値 (mcg/ml)

	化合物 1	比較薬剤 1	比較薬剤 2
<i>S. aureus</i> B1	0.39	>100	>100
<i>S. pneumoniae</i> 210	0.39	0.78	1.56
<i>S. pneumoniae</i> 205	1.56	>100	>100

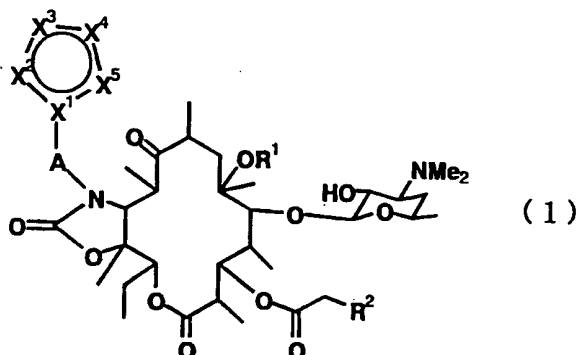
本発明の化合物は、比較薬剤 1 及び比較薬剤 2 に比べ、エリスロマイシン耐性菌に対して非常に強い抗菌活性を示した。よって、本発明の化合物は、抗生物質として極めて有用であることが示された。

### 産業上の利用可能性

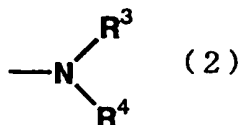
本発明の化合物は、エリスロマイシン感受性菌のみならず、エリスロマイシン耐性菌に対しても抗菌力を有する。従って本発明の化合物はヒト及び動物 (農園動物を含む) における細菌感染症の治療のための抗菌剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 式 (1)



(式中、Aは炭素原子数2-6のアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子又は炭素原子数1-3のアルキル基を示し、R<sup>2</sup>はピリジル基、ピリミジル基、ピラジル基、チアゾリル基、イミダゾール-4-イル基又はピロール-2-イル基、式(2)



(式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ水素原子、メチル基、ベンジルオキシカルボニル基又はメタンスルホニル基を示すか、又はR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>は一緒になって隣接する窒素原子とともにイミダゾール-1-イル基、テトラゾール-1-イル基、2-ピリドン-1-イル基又は4-ピリドン-1-イル基を示す。)で表される基を示し、X<sup>1</sup>は窒素原子又は炭素原子を示し、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>及びX<sup>5</sup>は、硫黄原子、窒素原子、酸素原子、式(3)



(式中、R<sup>5</sup>は水素原子、水酸基、ヒドロキシメチル基、トリフルオロメチル基、ホルミル基、ニトロ基、炭素原子数1-3のアルキル基、炭素原子数3-6のシクロアルキル基、隣接する他のR<sup>3</sup>と一緒に炭素原子数2-5のアルキレン基、炭素原子数1-3のアルコキシカルボニル基、ハロゲン基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、カルバモイル基、アミノエチル基、アセトアミノエチル基、シアノ基又はシアノメチル基を示す。)で表される基を示すか又は式(4)



(式中、R<sup>6</sup>は水素原子又は炭素原子1-3のアルキル基又はジメチルアミノスルホニル基を示す。)で表される基を示す。)で表されるエリスロマイシンA誘導体又はその医学上許容される塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05144

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07H17/00, A61K31/7052, A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H17/00, A61K31/7052, A61P31/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AU, 9864213, A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 October, 1998 (20.10.98), especially, see Claim 1 and Example 1 & WO, 98/42720, A1 (especially, see Claim 1 and Example 1)	1
Y	WO, 97/31929, A1 (ROUSSEL UCLAF), 04 September, 1997 (04.09.97), especially, see REVENDICATIONS 1,6; page 2, lines 6-11 & JP, 2000-505469, A (especially, see Claims 1,6; page 7, lines 5-9), & FR, 2745290, A1 & AU, 9719298, A1 & EP, 885234, A1 & CN, 1212700, A & BR, 9707709, A & NO, 9803955, A & US, 6096714, A	1
Y	US, 5786339, A (Roussel Uclaf), 28 July, 1998 (28.07.98), especially, see Claims 1,8; EXAMPLE 6 & JP, 8-231583, A (especially, see Claims 1,9; Example 6) & EP, 716093, A1 & FR, 2727969, A1	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 October, 2000 (10.10.00)Date of mailing of the international search report  
24 October, 2000 (24.10.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05144

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& AT, 172467, E      & ES, 2123934, T3 & CA, 2164798, AA    & AU, 9540324, A1 & CN, 1133291, A     & HU, 74075, A2 & ZA, 9510447, A	

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/05144

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H17/00, A61K31/7052, A61P31/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H17/00, A61K31/7052, A61P31/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	AU, 9864213, A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.) 20. 10月. 1998 (20. 10. 98) 特にClaim 1及びExample 1を参照。 &WO, 98/42720, A1 (特に請求項1及び実施例1を参照。)	1
Y	WO, 97/31929, A1 (ROUSSEL UCLAF) 4. 9月. 97 (04. 09. 97) 特にREVENDECATION 1, 6、及び、第2頁第6～11行を参照。 &JP, 2000-505469, A (特に請求項1, 6及び第7頁第5～9行を参照。) &FR, 2745290, A1 &AU, 9719298, A1 &EP, 885234, A1 &CN, 1212700, A &BR, 9707709, A &NO, 9803955, A &US, 6096714, A	1

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 10. 00

国際調査報告の発送日

24.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	US, 5786339, A (Roussel Uclaf) 28. 7月. 1998 (28. 07. 98) 特にClaim1, 8、及び、EXAMPLE6を参照。 &JP, 8-231583, A (特に請求項1, 9及び例6を参照。) &EP, 716093, A1&FR, 2727969, A1&AT, 172467, E&ES, 2123934, T3 &CA, 2164798, AA&AU, 9540324, A1&CN, 1133291, A&HU, 74075, A2 &ZA, 9510447, A	1